

Léky s označením „orphan“

PharmDr. Vítězslava Fričová, Mgr. Kristýna Fričová

Phoenix, Farmaceutický informační servis, Brno

Quintiles, Praha

Přes nesporný vývoj i zvýšení dostupnosti mnoha nových léčiv ve světě není terapie některých onemocnění zcela bez problémů. Jednou z těchto oblastí byla i vzácná onemocnění a léky k jejich léčbě – tzv. léky „orphan“. Tento problém se dostal do popředí v 80. letech minulého století a jeho řešení pokročilo. Léčba vzácných onemocnění a vývoj léků „orphan“ jsou nyní řešeny úpravou legislativy, která umožňuje zvýhodněné podmínky pro výzkum a výrobu těchto léků. V r. 1983 byl v USA schválen zákon, který byl zásadní pro léčbu vzácných onemocnění. Obdobný vývoj pak následoval v Evropě, Austrálii, Japonsku. I v současné době je problematika vývoje léků „orphan“ celosvětově předmětem zájmu odborníků, výzkumníků, ale i politiků, kteří hledají zdroje pro úhradu léků tak, aby byly dostupné pro všechny pacienty. V článku je uveden přehled léků „orphan“ registrovaných v ČR.

Klíčová slova: vzácná onemocnění, léky „orphan“, léky „orphan“ registrované v ČR.

Orphan drugs

Despite the indisputable development and increase in the availability of new drugs all around the world, the therapy of some diseases is not entirely without problems. As one of this areas, we can mention rare diseases and drugs for treatment of these diseases – so-called orphan drugs. Last century, during 80's, this problem became an issue and also some solutions have appeared. The treatment of the rare disease and orphan drugs development is handled now by adaptation of legal regulations, which offers preferential conditions for orphan drugs research and development. In 1983, the Regulation fundamental for rare disease treatment has been approved in the US. Similar procedures and regulations in the Europe, Japan, Australia followed US regulation. At present, orphan drugs development stays in the forefront of experts, researchers, and politicians looking for funds that allows needful drugs available for patients all around the world. The article brings the summary of orphan drugs marketed in the Czech Republic.

Key words: rare diseases, orphan drugs, orphan drugs marketed in the Czech Republic.

Prakt. lékař. 2010; 6(2): 140–144

Toto označení přísluší lékům, které jsou určeny pro pacienty s onemocněními, která se vyskytují vzácně, resp. s prevalencí nižší než 5 nemocných na 10 tis. obyvatel. Odhaduje se, že těchto onemocnění existuje nyní 5 000–8 000 a asi 6–8 % populace celosvětově trpí jednou z těchto chorob. V Evropské unii je, nebo bude 15 mil. lidí postiženo některým ze vzácných onemocnění.

Mnohá ze vzácných onemocnění se objeví již u novorozenců nebo v dětském věku, např. dětská spinální muskulární atrofie, neurofibromatóza (Recklinghausenův syndrom), Rettův syndrom a většina metabolických poruch (např. syndromy Hunter, Sanfilippo, mukopolysacharidóza II. typu, Krabbeova choroba, chondrodysplazie). V některých případech, např. u neurofibromatózy, se mohou první příznaky objevit již v dětství, ale podstatně závažnější příznaky se objevují až v pozdějším věku. Více jak 50 % vzácných onemocnění je typických pro období dospělosti, např. Huntingtonova choroba, spinocerebrální ataxie, amyotrofická laterální skleróza, Kaposi sarkom, akutní myeloidní leukemie, rakovina štítné žlázy. Existují také choroby, jejichž příznaky se sice objevují již v dětství, nicméně diagnóza je stanovena až v pozdějším věku. Včasnou

diagnózou a léčbou by bylo možno zabránit invalidizujícímu průběhu některých nemocí.

U řady vzácných chorob (až 80 %) byl identifikován genetický původ. U 3–4 % narozených dětí byla zjištěna geneticky podmíněná vzácná onemocnění. Většina geneticky podmíněných vzácných onemocnění je autosomálně recesivní, méně má X-vázanou dědičnost (morbus Fabry, mukopolysacharidóza II. typu). Vzácná onemocnění vznikají také jako následek infekcí (bakteriálních, virových), vlivem alergií, jako následek degenerativních, proliferativních změn.

Vzácná onemocnění se také velmi liší z hlediska závažnosti a projevu. Předpokládaná délka života pacientů se vzácnými onemocněními je výrazně snížena. Mnohá z těchto onemocnění jsou komplexní, degenerativní a chronicky invalidizující, zatímco jiná jsou slučitelná s běžným životem, jsou-li diagnostikována včas a náležitě léčena (1).

Poznatky o těchto chorobách jsou však mnohdy nedostatečné, mnohdy je i diagnóza stanovena pozdě, protože neexistují vhodné screeningové metody.

Vývoj léků pro vzácná onemocnění je velmi komplikovaný a finančně náročný. Problémy

souvisejí s laboratorními, experimentálními i klinickými testy, protože např. zkoušky bezpečnosti a účinnosti se musí provádět na malé skupině pacientů. S určitou nadsázkou lze říci, že pokud by bylo provedeno klinické hodnocení léků „orphan“ podle běžných pravidel na počty pacientů v klinickém hodnocení, všichni pacienti s tímto onemocněním by mohli být zařazeni do studie a po schválení léku by už nebylo koho léčit... Vývoj a výroba takového léčiva je vzhledem k jeho nízké spotřebě nerentabilní. Farmaceutické firmy sice patří mezi nejbohatší společnosti na světě, ale zaměřují se na vývoj léčiv, které budou mít po zavedení na trh velký odbyt a firmě se vrátí vysoké náklady spojené s výzkumem a vývojem příslušného léčiva.

Pro řešení problematiky léčby vzácných onemocnění bylo nezbytné zabezpečit legislativně otázku dostupnosti vhodného léku pro každého pacienta. Tato legislativní opatření garantovaná státem pak zabezpečují pro farmaceutické firmy výhody pro vývoj a výrobu léků „orphan“.

V r. 1983 byl v USA schválen zákon, který garantoval podporu a pomoc firmám, které se rozhodly léky „orphan“ vyrábět. Na základě

udělení statutu „orphan drug“ FDA mohl výrobce požadovat určité výhody (např. dočasné daňové úlevy, 7leté výhradní právo k prodeji, nižší poplatky při registračním řízení atp.). Zákon měl na vývoj léků „orphan“ velmi pozitivní dopad, namísto několika málo léků, které byly k dispozici pro vzácná onemocnění před r. 1983, bylo od tohoto roku uvedeno na americký trh více než 200 nových léků „orphan“.

Na základě úspěchu tohoto zákona vznikly další grantové programy, podporující výzkum vzácných onemocnění (2).

Během 90. let se podobně změnila legislativa týkající se vývoje léků „orphan“ také v Evropě, Austrálii, Japonsku.

Strategie léků „orphan“ v Austrálii byla stanovena v r. 1997. Program řídí TGA (Therapeutic Goods Administration), která je oprávněná využívat program pro léky „orphan“ americké FDA. Navíc má TGA pravomoc zařadit další léčiva, např. pro léčbu onemocnění, vyskytujících se u domorodého obyvatelstva.

Strategie léků „orphan“ v Japonsku byla upravena revizí legislativy v r. 1993. Byly specifikovány podmínky, za jakých lze léčivo definovat jako orphan, a byly zavedeny podmínky pro výzkum a vývoj.

EMA (European Medicines Agency) byla založena v roce 1995 a je zodpovědná za zajištění bezpečnosti a účinnosti léků v EU. V r. 2000 byl založen Evropský výbor pro léky pro vzácná onemocnění COMP (Committee for Orphan Medicinal Products), jehož cílem je dohlížet na vývoj léků pro vzácná onemocnění.

Evropská legislativa definuje léky „orphan“ jako léky určené pro diagnózu, prevenci nebo léčbu život ohrožujících nebo velmi závažných onemocnění, které jsou zřídka a nevyskytují se častěji než u 5 nemocných na 10 000 osob v EU a nebo léky, které by se z ekonomických důvodů bez výhod nevyvíjely. Výrobci léků jsou povinni pro designaci „orphan“ splnit výše uvedená kritéria a kromě toho dostatečně vědecky zdůvodnit plánované použití léku vzhledem ke stávající terapii.

Výsledkem deznagačního procesu je zařazení léku do registru, které výrobcům umožňuje využívat výhody při dalším vývoji léku na danou indikaci.

EMA schválila v letech 2001–2008 tyto léky jako „orphan“:

A16AA

Carbaglu tbl. (*acidum carglumicum*) – léčba hyperamonemie způsobené deficitem N-acetylglutamátsyntetázy.

Cystadane sol. (*betainum*) – adjuvantní léčba homocystinurie, která zahrnuje deficit nebo poruchu: cystathionin beta-syntázy; 5,10-methylentetrahydrofolátoreduktázy; metabolismu kofaktoru kobalamínu. Přípravek se podává jako doplněk další léčby, jako je například léčba vitamínem B₆, vitamínem B₁₂, folátem a specifickou dietou.

A16AB

Aldurazyme inf. (*laronidasum*) – dlouhodobá substituční enzymová terapie pacientů s potvrzenou diagnózou mukopolysacharidózy typu I (MPS I; deficience alfa-L-iduronidázy), k léčbě non-neurologických manifestací choroby.

Fabrazyme inf. (*agalsidasum beta*) – dlouhodobá substituční léčba Fabryho nemoci.

Replagal inf. (*agalsidasum alfa*) – dlouhodobá substituční léčba Fabryho nemoci.

Elaprase inf. (*idursulfasum*) – dlouhodobá léčba pacientů s Hunterovým syndromem (mukopolysacharidóza typu II, MPS II). Do klinických zkoušek nebyly zahrnuty heterozygotní ženy.

Naglazyme inf. (*galsulfasum*) – dlouhodobá enzymatická substituční léčba u pacientů s potvrzenou diagnózou mukopolysacharidózy VI; deficit N-acetylgalaktosamin 4-sulfatázy; Maroteauxův-Lamyův syndrom.

Myozyme inf. (*alglucosidasum alfa*) – dlouhodobá enzymatická substituční léčba u pacientů s potvrzenou diagnózou Pompeho nemoci (deficit kyselý alfa-glukosidázy). Přínos přípravku pro pacienty s juvenilní/adultní formou Pompeho nemoci nebyl stanoven.

A16AX

Kuvan tbl. (*sapropterini dihydrochloridum*) – snížení hladiny fenylalaninu u dospělých a dětí od 4 let věku, u kterých byla prokázána odpověď na tuto léčbu. Léčba hyperfenylalaninémie u dospělých a dětí s deficitem tetrahydrobiopterinu, u kterých byla prokázána odpověď na tuto léčbu (3).

Wilzin cps. (*zinci acetat dihydricus*) – léčba Wilsonovy choroby.

Orfadin cps. (*nitisinonum*) – léčba pacientů s potvrzenou diagnózou dědičné tyrozinemie typu 1 (HT-1). Používá se v kombinaci s dietou omezující příjem tyrozinu a fenylalaninu.

Zavesca cps. (*miglustatum*) – léčba mírné až střední formy Gaucherovy choroby typu 1. Přípravek může být použit pouze k terapii u pacientů, pro které není vhodná enzymatická substituční terapie. V EU je miglustat registrován i pro léčbu Niemann – Pickova onemocnění

typu C, v ČR schválení pro tuto diagnózu probíhá.

B01AC

Ventavis inh. sol. (*iloprostum trometamoli*) – léčba pacientů s primární plicní hypertenzí klasifikovanou jako funkční stupeň III podle NYHA, ke zlepšení kapacity a symptomů během tělesné námahy.

C01EB

Pedea inj. (*ibuprofenum*) – léčba hemodynamicky významného otevřeného ductus arteriosus u předčasně (do 34. týdne gestačního věku) narozených dětí.

Firazyr inj. (*icatibanti acetat*) – symptomatická léčba akutních atak hereditárního angioedému u dospělých pacientů (s deficitem inhibitoru C1 esterázy).

C02KX

Tracleer tbl. (*bosentanum monohydricum*) – léčba pulmonální arteriální hypertenze a chronické thromboembolické pulmonální hypertenze.

Thelin tbl. (*sitaxentanum natrium*) – léčba pacientů s plicní arteriální hypertenzí, klasifikovanou jako funkční třída III dle NYHA/WHO, za účelem zlepšení námahové kapacity. Účinnost byla prokázána u primární plicní hypertenze a u plicní hypertenze spojené s onemocněním pojivové tkáně.

Volibris tbl. (*ambrisentanum*) – léčba pacientů s plicní arteriální hypertenzí funkční třídy II a III dle klasifikace WHO ke zlepšení zátěžové kapacity. Účinnost byla prokázána u idiopatické formy a u formy spojené s onemocněním pojivové tkáně.

G04BE

Revatio tbl. (*sildenafil citras*) – léčba pacientů s plicní arteriální hypertenzí třídy III podle klasifikace WHO, s cílem zlepšit fyzickou zdatnost. Byla prokázána účinnost v léčbě primární plicní hypertenze a plicní hypertenze při onemocněním pojivových tkání.

H01AC

Increlex inj. (*mecaserminum*) – k dlouhodobé léčbě poruch růstu u dětí a dospívajících se závažnou primární deficiencí inzulínu podobného růstového faktoru-1 (primární IGFD).

H01AX

Somavert inj. (*pegvisomantum*) – léčba pacientů s akromegalií, kteří měli nedostatečnou

odpověď na chirurgickou a/nebo radiační léčbu a u kterých odpovídající konzervativní léčba analogy somatostatinu nevedla k normalizaci koncentrace IGF-I nebo nebyla snášena.

L01AB

Busilvex inf. (*busulfanum*) – podání Busilvexu následované podáním cyklofosfamidu je indikováno jako podpůrná léčba před konvenční transplantací hemopoetických progenitorových buněk u dospělých pacientů, kde je tato kombinace pokládána za nejlepší možnou volbu. Podání Busilvexu následované podáním cyklofosfamidu nebo melfalanu je indikováno jako podpůrná léčba před konvenční transplantací hematopoetických progenitorových buněk u dětských pacientů.

L01BB

Litak inj. (*cladribinum*) – léčba trichocelulární leukemie.

Evoltra inf. (*clofarabinum*) – léčba akutní lymfoblastické leukemie u pediatrických pacientů, relabující či refrakterní po minimálně dvou předchozích léčebných režimech, kde se nepředpokládá přetrvávající odpověď na žádnou jinou léčbu. Bezpečnost a účinnost byly posuzovány ve studiích s pacienty ve věku do 21 let při počáteční diagnóze.

Atriance inf. (*nelarabinum*) – léčba pacientů s akutní lymfoblastickou leukemií z T-buněk a lymfoblastickým lymfomem z T-buněk, jejichž onemocnění neodpovídalo na léčbu, nebo u kterých došlo k relapsu po léčbě nejméně dvěma chemoterapeutickými režimy.

L01BC

Vidaza inj. (*azacitidinum*) – léčba dospělých pacientů, kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk:

- s myelodysplastickými syndromy intermediárního rizika 2. stupně a vysokého rizika podle Mezinárodního prognostického skórovacího systému,
- s chronickou myelomonocytovou leukemií s 10–29% blastů v kostní dřeni bez myeloproliferativního onemocnění,
- s akutní myeloidní leukemií s 20–30% blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, podle klasifikace WHO.

L01CX

Yondelis inf. (*trabectedinum*) – léčba pacientů s pokročilým sarkomem měkké tkáně poté, co léčba antracykliny a ifosfamidem selhala, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky

není vhodná. Údaje o účinnosti jsou založeny převážně na léčbě pacientů s liposarkomem a leiomyosarkomem.

L01XD

Photobarr inj. (*porfimerum natrium*) – fotodynamická terapie k ablaci dysplazie těžkého stupně u pacientů s Barrettovým jícnem.

Gliolan sol. (*acidi aminolevulinici hydrochloridum*) – k vizualizaci maligní tkáně během operace maligního gliomu (stupně III a IV podle klasifikace WHO) u dospělých pacientů.

L01XE

Glivec tbl. (*imatinibi mesilas*) – léčba dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromosom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukemií, u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby.

Sutent cps. (*sunitinibi maleas*) – léčba neresekovatelného a/nebo metastatického maligního gastrointestinálního stromálního tumoru po selhání léčby imatinib-mesylátem v důsledku rezistence nebo intolerance. Léčba pokročilého a/nebo metastatického renálního karcinomu.

Nexavar cps. (*sorafenibi tosilas*) – léčba hepatocelulárního karcinomu. Léčba pacientů s pokročilým zhoubným nádorem ledvin, u nichž předchází léčba založená na interferonu-alfa nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro ně nevhodná.

Sprycel tbl. (*dasatinibum monohydricum*) – léčba dospělých pacientů s chronickou, akcelerovanou nebo blastickou fází chronické myeloidní leukemie s rezistencí či intolerancí na předchozí léčbu včetně imatinib-mesylátu. Léčba dospělých pacientů s Philadelphia chromosom pozitivní (Ph+) akutní lymfoblastickou leukemií a s lymfoidní blastickou fází chronické myeloidní leukemie s rezistencí či intolerancí na předchozí léčbu.

Torisel inf. (*temserolimusum*) – jako lék první volby u pacientů s pokročilým ledvinovým buněčným karcinomem, kteří mají alespoň tři ze šesti prognosticky závažných rizikových faktorů.

Tasigna cps. (*nilotinibi hydrochloridum monohydricum*) – léčba chronické a akcelerované fáze chronické myeloidní leukemie s přítomností philadelphského chromozomu (Ph chromozom) dospělých pacientů, kteří jsou rezistentní nebo nesaželi předcházející léčbu zahrnující imatinib.

L01XX

Trisenox inj. (*arseni trioxidum*) – indukce remise a konsolidace u relabující/refrakterní akutní

promyelocytární leukemie, charakterizované přítomností t (15, 17) translokace a/nebo přítomností Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid-Receptor-alpha genu. Předchozí léčba by měla zahrnovat retinoid a chemoterapii.

Onsenal cps. (*celecoxibum*) – ke snížení počtu adenomatózních střevních polypů u familiární adenomatózní polypózy jako přídatná léčba k chirurgickému výkonu a dalšímu endoskopickému sledování.

Lysodren tbl. (*mitotatum*) – symptomatická léčba pokročilého (operativně neodstranitelného, metastazujícího nebo recidivujícího) adrenokortikálního karcinomu.

Xagrid. cps, Thromboreduktin cps. (*anagrelidi hydrochloridum*) – ke snížení zvýšeného počtu trombocytů u rizikových pacientů s esenciální trombocytemií, u nichž došlo k intoleranci stávající léčby, nebo tato léčba nesnížila zvýšený počet trombocytů na přijatelnou úroveň.

Siklos tbl. (*hydroxycarbamidum*) – prevence rekurentních bolestivých vazookluzivních krizí včetně akutního hrudního syndromu u pediatrických a dospělých pacientů se symptomatickým syndromem srpkovitých buněk.

L03AX

Ceplene inj. (*histamini dihydrochloridum*) – udržovací terapie u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukemií v první remisi, kteří jsou současně léčeni interleukinem-2.

L04AA

Soliris inf. (*eculizumabum*) – léčba pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií. Důkazy o klinické prospěšnosti přípravku při léčbě pacientů se týkají pouze těch pacientů, kteří mají v anamnéze příjem transfuzí.

L04AX

Revlimid cps. (*lenalidomidum*) – v kombinaci s dexametazonem k léčbě pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí terapii.

Thalidomid cps. (*thalidomidum*) – v kombinaci s melfalanem a prednisonem jako léčba první volby u pacientů s mnohočetným myelomem. Je indikován u pacientů ve věku 65 let a starších nebo u pacientů neschopných podstoupit vysokodávkovou chemoterapii.

N02B6

Prialť inf. (*ziconotidi acetat*) – léčba silné chronické bolesti u pacientů, kteří vyžadují intratekální analgezii.

N03AF

Inovelon tbl. (*rufinamidum*) – podpůrná léčba záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem u pacientů od 4 let.

N03AX

Diacomit cps., susp. (*stiripentolum*) – v kombinaci s klobazamem a valproátem jako přídatná léčba refrakterních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů se závažnou myoklonickou epilepsií v časném dětském věku (SMEI, syndrom Dravetové), u nichž záchvaty nejsou dostatečně kontrolovány při léčbě klobazamem a valproátem.

N07XX

Xyrem sol. (*natrii oxybutyras*) – léčba narkolepsie s kataplexií u dospělých pacientů.

V03AC

Exjade tbl. (*deferasiroxum*) – léčba chronického přetížení organismu železem, způsobeného častými transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) u pacientů s beta-thalassaemia

major ve věku 6 let a více. Léčba chronického přetížení organismu železem způsobeného transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná: u pacientů s jinými typy anémií; u pacientů ve věku od 2 do 5 let; u pacientů s beta-thalassaemia major s chronickým přetížením železem způsobeným méně častými transfuzemi krve (< 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy).

Všechny tyto léky jsou registrovány i v ČR centralizovanou procedurou (4). Dle údajů SÚKL bylo v r. 2008 distribuováno 25 z těchto přípravků v celkové hodnotě v cenách pro konečného spotřebitele cca 368 mil. Kč, což jsou přibližně 2 % z celkových výdajů na léčivé přípravky. Současně byl zaznamenán v r. 2008 výrazný nárůst počtu dodaných balení orphan drugs.

Zásadní otázkou při použití těchto léků je finanční krytí. Ve II. pol. r. 2008 snížil SÚKL u 10 léčivých přípravků orphan maximální cenu. K nejvýraznějšímu snížení ceny došlo u přípravku Myozyme inf. 50 mg; (10 × 50 mg) o 52 tisíc Kč (5). Dostupnost orphan drugs vzhledem k vysokým cenám je diskutovaným problémem ve všech

zemích. Pouze polovina schválených produktů je dostupná ve všech členských zemích EU (3).

Pro další vývoj terapie vzácných onemocnění lze předpokládat spolupráci všech zainteresovaných institucí (FDA, EMEA, japonské, australské regulační orgány), protože se jedná o celosvětový problém, i když incidence určitých chorob je specifická pro určité oblasti i etnika.

Literatura

1. <http://ec.europa.eu/health>.
2. <http://www.orpha.net>.
3. Kuželová M, Kubáčková K. „Orphan“ lieky. Klinická farmakologie a farmacie; 2007: 1–3.
4. <http://www.emea.europa.eu>.
5. Mikro-verze AISLP pro autonomní užívání ve zdrav. organizacích, verze 2009.2.
6. Věstník SÚKL 3/09.

PharmDr. Vítězslava Fričová

Phoenix,

Farmaceutický informační servis

Vinohradská 72, 618 00 Brno

v.fricova@phoenix.cz